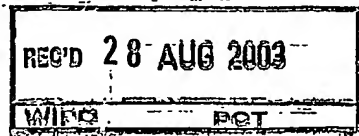


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 32 094.2

**Anmeldetag:** 15. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:** Gesellschaft für Biotechnologische Forschung  
mbH (GBF), Braunschweig/DE

Erstanmelder: Professor Dr. Gerhard Höfle,  
Braunschweig/DE

**Bezeichnung:** 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Best Available Copy

15. Juli 2002/ch

Unser Zeichen: 13171  
Neue Deutsche Patentanmeldung  
Hoefle

#### 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone, bei denen es sich um 16-gliedrige cytotoxische Makrolide der Formel I mit einem Anwendungspotential in der Krebstherapie und bei der Behandlung anderer Zellwachstumsstörungen handelt.

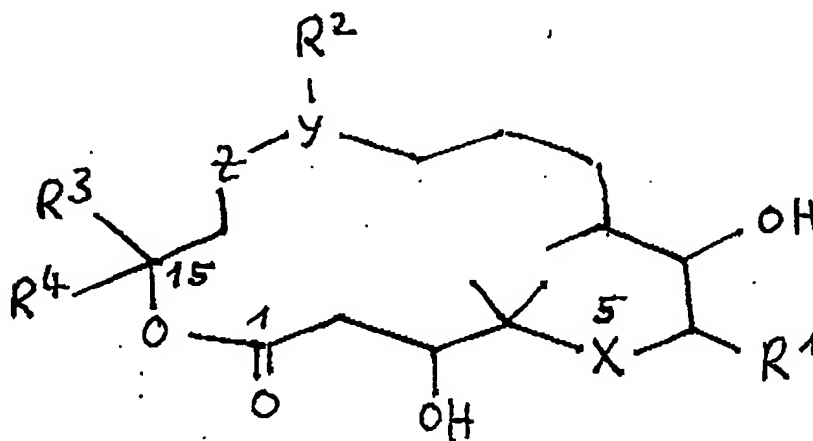
Epothilone sind bekannt. Sie sind zugänglich durch Fermentation des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (GBF), durch Semisynthese (GBF, BMS), durch Genetic Engineering und heterologe Expression (Kosan Biosciences),

durch Totalsynthese (Danishefsky, Nicolaou, Schinzer, Novartis, Schering).

Allen bisher bekannt gewordenen Epothilonen ist gemeinsam, dass sie in 5-Position eine Ketogruppe ( $X = \text{Carbonyl}$ ) und am C15-Atom einen Wasserstoff tragen ( $R^3 = H$ ). Die vorliegende Erfindung betrifft nun Epothilone, die im Unterschied zum bekannten Stand der Technik entweder

- (1) für  $X$  eine Sulfoxidgruppe oder
- (2) am C15-Kohlenstoffatom mit  $R^3$  eine Alkyl- oder Alkenylgruppe oder
- (3) sowohl eine Sulfoxidgruppe  $X$  als auch eine Alkyl- oder Alkenylgruppe als Rest  $R^3$  aufweisen.

Die Erfindung betrifft also Epothilone der folgenden allgemeinen Formel I:



I

mit den folgenden Bedeutungen:

$X = >C=O$  oder  $>S=O$

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ Alkenyl

$R^2 = H$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl

$Y-Z = >C=C<$  oder  $>\underline{C-O-C}<$  (Epoxidring)

$R^3 = H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl

$R^4 =$  Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder  $-C(R^5)=CH-R^6$ ,

wobei

$R^5 = H$  oder  $CH_3$  und

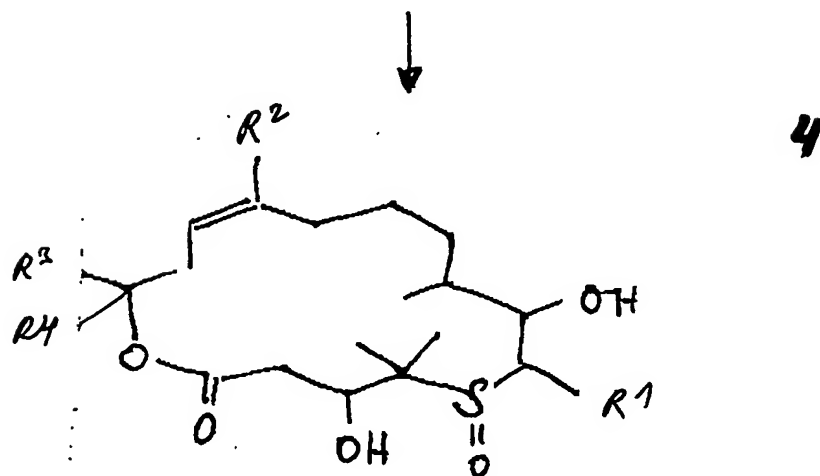
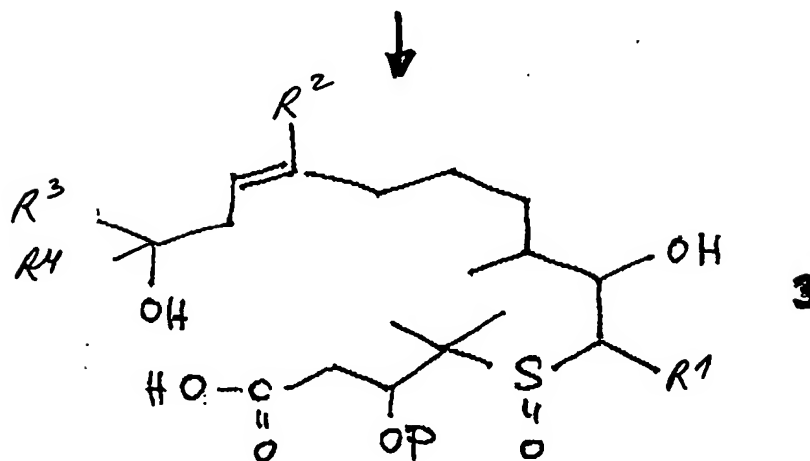
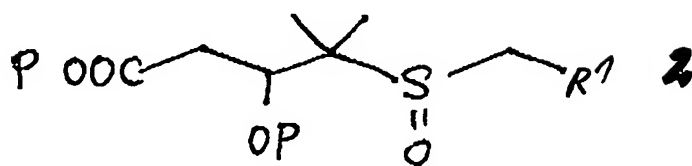
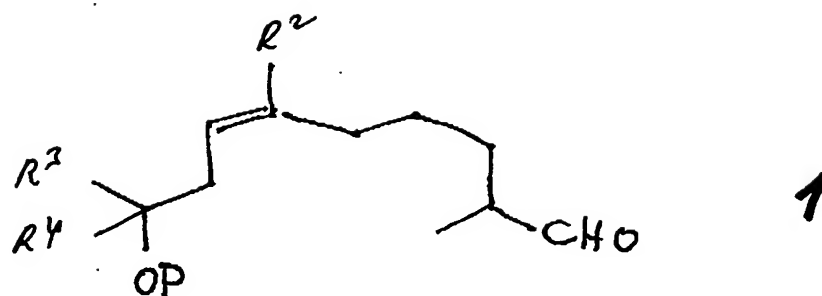
$R^6 =$  Aryl oder Heteroaryl

wobei  $X$  nicht  $>C=O$  bedeutet, wenn  $R^3 = H$  ist.

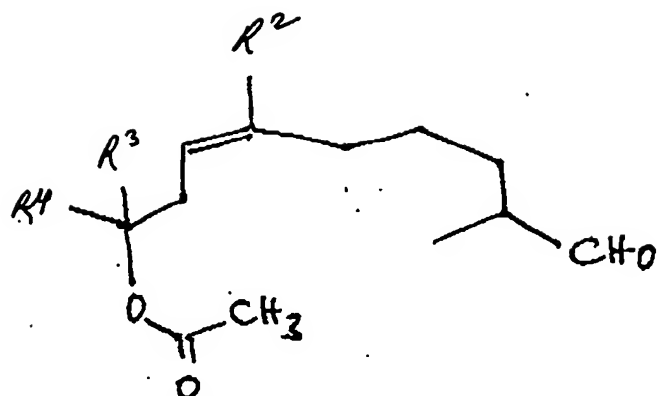
Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit  $Z-Y = >C=C<$  kann aus einer Verbindung der Formel 1 durch Aldolreaktion mit einer Verbindung der Formel 2 hergestellt werden. In dem nachfolgenden Reaktionsschema bedeutet P eine in der Epothilon-Chemie übliche Schutzgruppe, beispielsweise eine Silylgruppe. Danach setzt man die erhaltene Verbindung der Formel 3 unter Ringschluss (Lakton-Bildung) zu einer Verbindung der Formel 4 um.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit  $Y-Z = >\underline{C-O-C}<$  (Epoxidring) kann man dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel 5 mit einer Verbindung der Formel 6 in einer Aldolreaktion umsetzt. Die resultierende Verbindung der Formel 7 kann man nach Freisetzung der Aldehydgruppe aus dem Acetal in einer Aldolreaktion zyklisieren, wonach man das erhaltene Lakton in 12,13-Stellung einer Epoxydierung unterwirft.

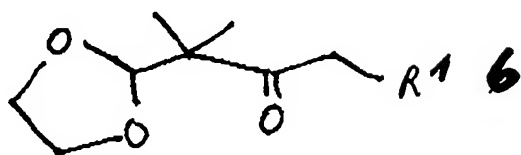
4



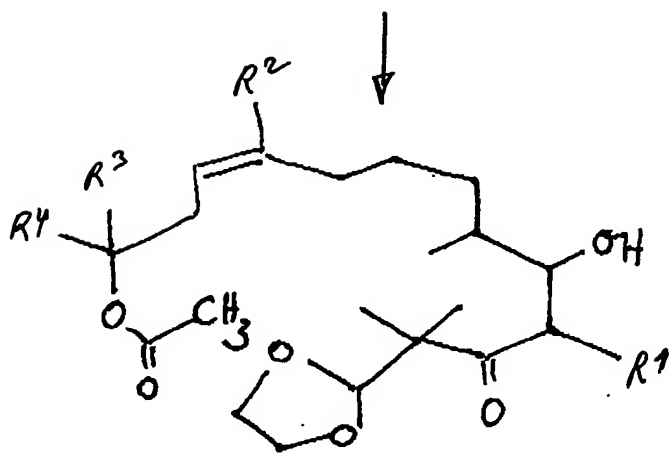
5



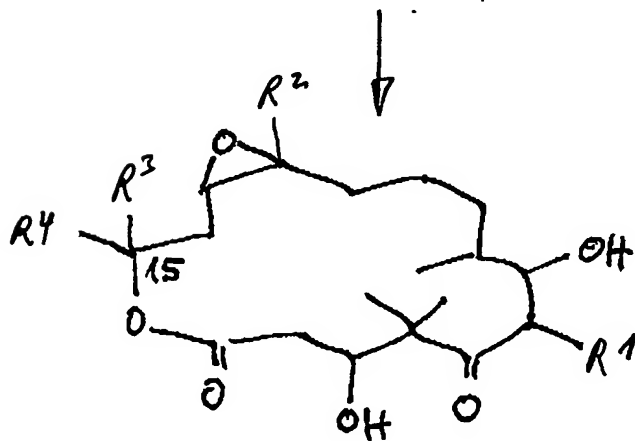
5



7



8

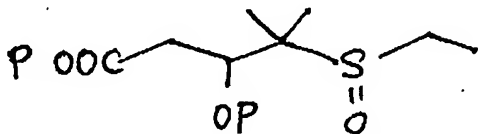
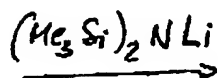
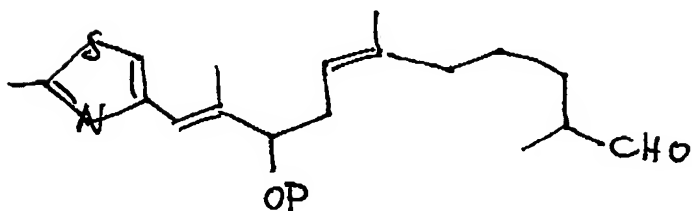


Nachstehend wird die Erfindung durch 2 Synthesebeispiele  
näher erläutert.

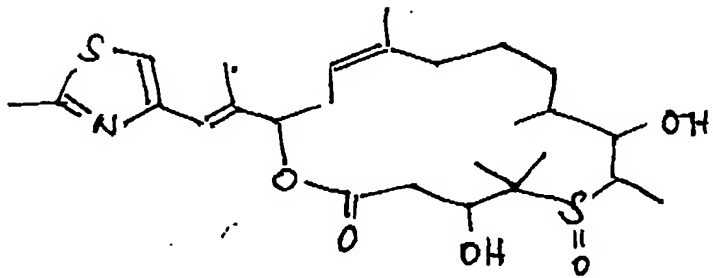
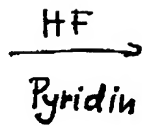
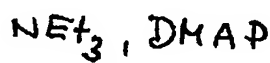
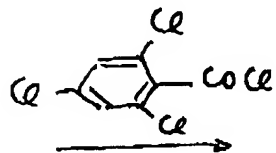
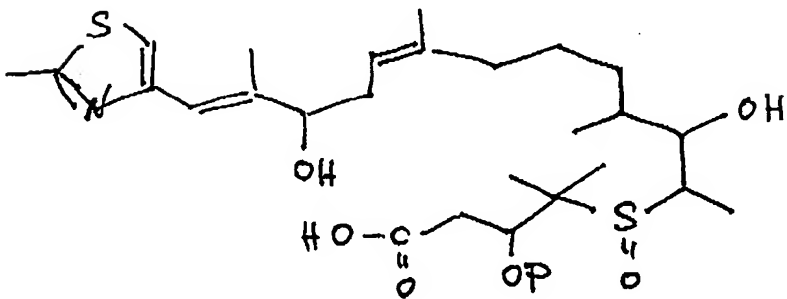
7

$$x-y = C=C, R^3 = H, R^4 = \begin{array}{c} R^5 \\ | \\ \diagup \quad \diagdown \\ \quad R^6 \end{array}$$

mit  $R^5 = \text{CH}_3$ ,  $R^6 = 4\text{-(2-Methylthiazolyl)}$



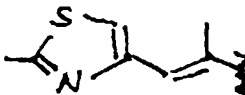
P = Schutzgruppen, z.B. Silyl

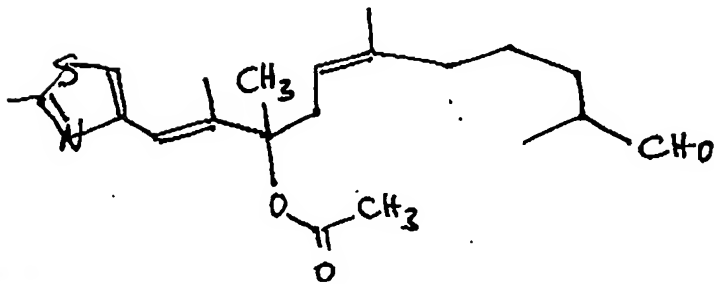


= 5-Thiaepokilon D

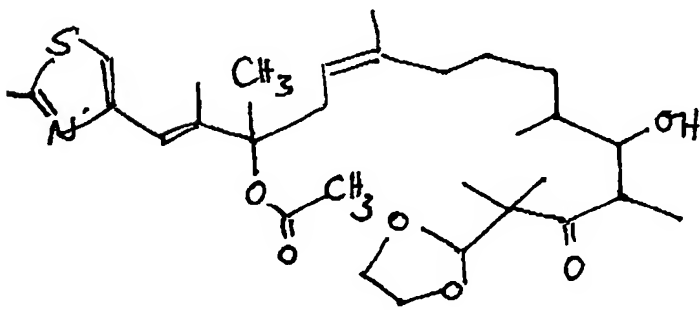
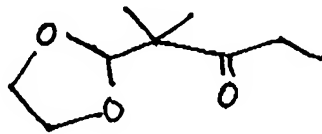


Synthesebeispiel Ib:  $X = C=O$ ,  $R^1, R^2 = CH_3$ ,

$z-y = >\overset{O}{\underset{||}{C}}-\overset{O}{\underset{||}{C}}<$ ,  $R^3 = CH_3$ ,  $R^4 =$  



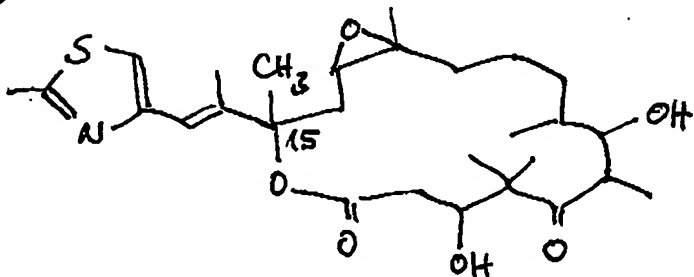
LDA  $\longrightarrow$



1. Cerammon-  
nitrat  $\longrightarrow$

2. + Bn Li

3. Dimethyldioxiran



= 15-Methyl epothilone B

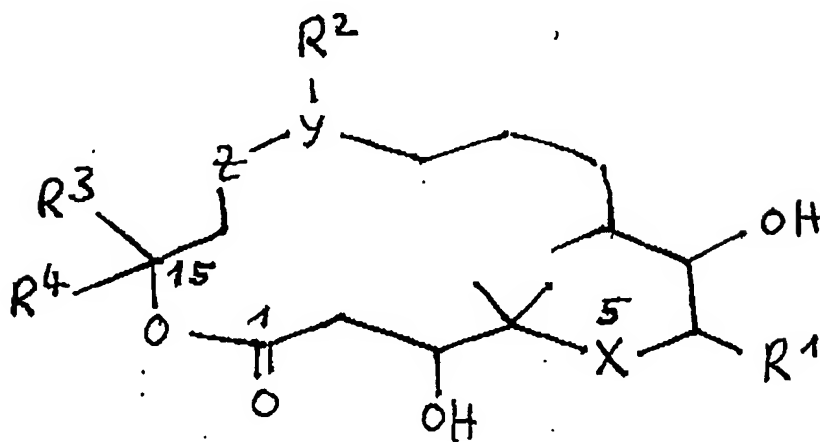
Unser Zeichen: 13171

Neue Deutsche Patentanmeldung

Hoefle

### Patentansprüche

1. Epothilon der allgemeinen Formel (I):



I

mit den folgenden Bedeutungen

$X = >C=O$  oder  $>S=O$  und/oder

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl und/oder

$R^2 = H$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl und/oder

$Y-Z = >C=C<$  oder  $>\underline{C-O-C}<$  (Epoxidring) und/oder

$R^3 = H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl und/oder

$R^4 =$  Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder  $-C(R^5)=CHR^6$ , wobei

$R^5 = H$  oder  $CH_3$  und

$R^6 =$  Aryl oder Heteroaryl,

wobei für  $X = >C=O$  nicht  $R^3 = H$  ist,

sowie eine, mehrere oder alle denkbaren Kombinationen der Reste  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $Y-Z$ .

2. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei  $R^4$  um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Bicycloaryl- oder Bicycloheteroarylrest handelt.

3. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei  $R^6$  um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Aryl- oder Heteroarylrest handelt.

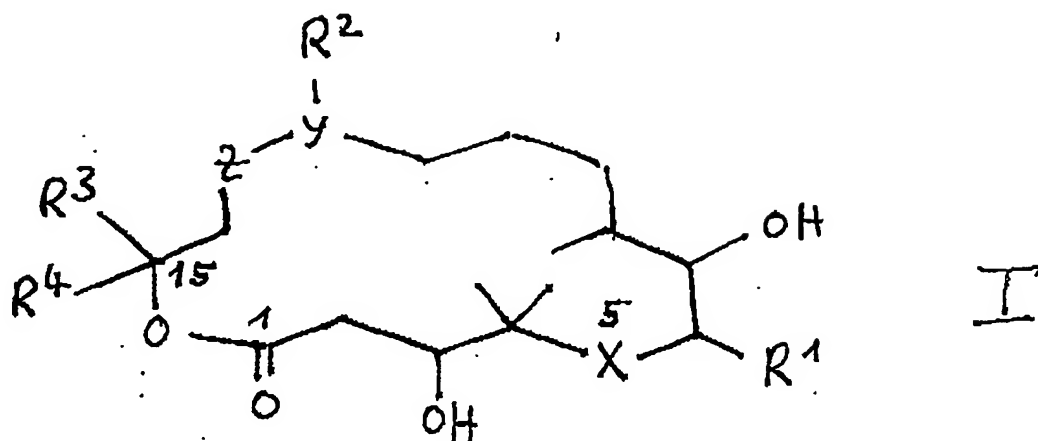
4. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Heteroarylrest um einen monocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromat handelt, der ein oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann.

5. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Arylrest um einen Heteroaromaten mit einem oder mehreren und insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen handelt.

6. Mittel zur Krebstherapie und/oder zur Behandlung sonstiger Zellwachstumsstörungen, bestehend aus oder enthaltend ein oder mehrere Epothilone gemäß einem der vorhergehenden Ansprüchen neben üblichen Hilfsstoffen.

# Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone gemäß Formel I



mit den folgenden Bedeutungen:

$X = >C=O$  oder  $>S=O$

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ Alkenyl

$R^2 = H$  oder  $C_{1-6}$ -Alkyl

$Y-Z = >C=C<$  oder  $>C-O-C<$  (Epoxidring)

$R^3 = H$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{2-6}$ -Alkenyl

$R^4 =$  Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder  $-C(R^5)=CH-R^6$ ,

wobei

$R^5 = H$  oder  $CH_3$  und

$R^6 =$  Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht  $>C=O$  bedeutet, wenn  $R^3 = H$  ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**